



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Unidad de Posgrado

**Detección de la falsificación de naproxeno sódico en  
tabletas por el método espectroscópico Raman**

**TRABAJO ACADÉMICO**

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en  
Industria Farmacéutica

**AUTOR**

Daice HUACHACA LAGOS

**ASESOR**

Américo Jorge CASTRO LUNA

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Huachaca D. Detección de la falsificación de naproxeno sódico en tabletas por el método espectroscópico Raman [Trabajo académico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2019.

---

INFORMACIÓN GENERAL	
Título del Proyecto	Detección De La Falsificación De Naproxeno Sódico En Tabletas Por El Método Espectroscópico Raman
Ubicación geográfica donde se desarrolla la investigación (incluir localidades y/o coordenadas geográficas)	El trabajo se realizó en las instalaciones del laboratorio Teva Perú S.A Avenida La Molina N° 135 Distrito de Ate
Institución que financia si corresponde	Ninguno
Año o rango de años que abarcó	2019
DATOS DEL TESISISTA	
Apellidos y Nombres	Huachaca Lagos, Daice
Número de matrícula	14047128
Numero de D.N.I	70418600
Indicar si es egresado o si aún está cursando estudios, de ser así especificar el año de estudios	Egresado
Código ORCID (opcional)	Ninguno
DATOS DEL ASESOR I	
Apellidos y nombres	Castro Luna, Americo Jorge
Código docente: 01432A	Categoría: Principal Clase: DE
Máximo grado alcanzado	Doctorado en Farmacia y Bioquímica
Código ORCID (obligatorio)	orcid.org/0000-0003-4361-1330
Título profesional	Químico Farmacéutico
Departamento Académico al que pertenece	Departamento Académico de Química Básica y Aplicada
Instituto de Investigación al que pertenece	Instituto de Ciencias Farmacéuticas y Recursos Naturales
Grupo de investigación al que pertenece indicar si es coordinador, miembro o adherente del grupo de investigación	Recursos naturales Coordinador

**ACTA DE TRABAJO ACADÉMICO DE TITULACIÓN PARA OPTAR  
AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN INDUSTRIA FARMACEUTICA**

Siendo las **12:00 hrs. del 22 de octubre de 2019** se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de tesis, presidido por el Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre e integrado por los siguientes miembros: Dr. Luis Miguel Visitación Félix Veliz, Dra. Norma Julia Ramos Cevallos y Dr. Edgar Robert Tapia Manrique; para la sustentación oral y pública del trabajo Académico de Titulación intitulada: **"DETECCIÓN DE LA FALSIFICACIÓN DE NAPROXENO SÓDICO EN TABLETAS POR EL MÉTODO ESPECTROSCÓPICO RAMAN"**, presentado por la Q.F **DAICE HUACHACA LAGOS**.

Acto seguido se procedió a la exposición del trabajo Académico de Titulación, con el fin de optar el Título de **Segunda Especialidad Profesional en Industria Farmacéutica**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por la graduando.

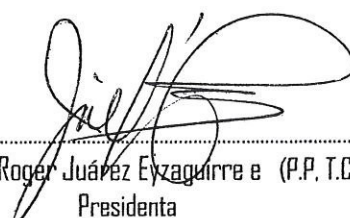
A continuación el Jurado de tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

*Muy BUENO (18)*

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue a la Q.F. **DAICE HUACHACA LAGOS**, el Título de Segunda Especialidad Profesional en **Industria Farmacéutica**.

Siendo las **12:39** hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las **12:39** hrs. del 22 de octubre de 2019.

  
Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre e (P.P. T.C.)  
Presidenta

  
Dr. Luis Miguel Visitación Félix Veliz (P.P. T.C.)  
Miembro

  
Dr. Edgar Robert Tapia Manrique (P. Aux. T.C.)  
Miembro

  
Dra. Norma Julia Ramos Cevallos (P.Asoc. D.E.)  
Miembro

**Observaciones:**.....

## **Dedicatoria**

A mis padres Roberto y Celestina, a mis hermanos: Nelly, Nelva, Dora, Roger y Clever por el apoyo incondicional que me brindan en todo momento.

## ÍNDICE

	Pág.
LISTA DE TABLAS .....	ii
LISTA DE FIGURAS .....	iii
ABSTRACT.....	v
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Situación problemática .....	1
1.2. Formulación del problema .....	2
1.3. Justificación teórica .....	2
1.4. Justificación práctica .....	3
1.5. Objetivos de la investigación .....	3
1.5.1. Objetivo general .....	3
1.5.2. Objetivos específicos .....	3
2.1. Antecedentes del problema.....	4
2.2. Bases teóricas .....	5
2.2.1. Medicamentos falsificados .....	5
2.2.2. Control de calidad .....	5
2.2.3. Espectroscopia de Raman.....	6
2.2.4. Naproxeno sódico.....	6
2.3. Glosario .....	6
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA .....	8
3.1. Tipo de estudio.....	8
3.2. Diseño del estudio .....	8
3.3. Unidad de análisis .....	8
3.4. Población de estudio.....	8
3.5. Tamaño de muestra.....	8
3.6. Selección de muestra .....	8
3.6.1. Criterios de inclusión .....	8
3.6.2. Criterios de exclusión .....	8
3.7. Técnicas de recolección de datos.....	9

<b>3.9. Procedimiento experimental .....</b>	<b>9</b>
<b>CAPÍTULO V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>20</b>
<b>CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>24</b>
<b>CAPÍTULOS VIII. ANEXOS .....</b>	<b>28</b>



**LISTA DE TABLAS**

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> Las principales ventajas de realizar una identificación con el método espectroscópico Raman	<b>18</b>
<b>Tabla 2.</b> Resultado del espectro de Raman de naproxeno sódico tabletas	<b>18</b>
<b>Tabla 3.</b> Porcentaje de naproxeno sódico en tabletas falsificados	<b>18</b>
<b>Tabla 4.</b> Cuadro de productos que fueron analizados mediante espectroscopia Raman	<b>19</b>

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Procedimiento para realizar las lecturas en espectrofotometría Raman	<b>9</b>
<b>Figura 2.</b> Muestras analizadas por espectroscopia Raman	<b>10</b>
<b>Figura 3.</b> Muestras trituradas y colocadas en una bolsa para ser analizadas por espectroscopia Raman	<b>10</b>
<b>Figura 4.</b> Espectro Raman de naproxeno sódico (Apronax 550 mg tabletas Lote: 11005628) comparado con painflex tabletas sin lote	<b>11</b>
<b>Figura 5.</b> Espectro Raman de naproxeno sódico (Apronax 550 mg tabletas Lote: 11005628) comparado con muestra negativa	<b>12</b>
<b>Figura 6.</b> Espectro Raman del naproxeno sódico estándar primario USP Lote: R04290	<b>13</b>
<b>Figura 7.</b> Espectro Raman de naproxeno sódico (Apronax 550 mg tabletas Lote: 11005628) APROFORTE 550mg tabletas recubiertas Laboratorio Farmacéutica BIOTEC	<b>14</b>
<b>Figura 8.</b> Espectro Raman de naproxeno sódico (Apronax 550 mg tabletas Lote: 11005628) NAPROPLUS 550 mg tabletas recubiertas Lote: 1101057 Laboratorio FARMACOM	<b>15</b>
<b>Figura 9.</b> Espectro Raman de naproxeno sódico (Apronax 550 mg tabletas Lote: 11005628) NAPROXENO SODICO 550mg TABLETA RECUBIERTA Lote: 10599368 Laboratorio FARMINDUSTRIA S.A	<b>16</b>
<b>Figura 10.</b> Espectro Raman de naproxeno sódico (Apronax 550 mg tabletas Lote: 11005628) NAPROXENO SODICO 550mg TABLETA RECUBIERTA Lote: 107349 Laboratorio Medrock Corporation S.A	<b>17</b>

## RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo detectar la falsificación de naproxeno sódico en tabletas por el método espectroscópico Raman, cuyo tipo de estudio es experimental - analítico, durante el estudio se realizó la detección de la falsificación de doce muestras de naproxeno sódico en tabletas que fueron comprados en diferentes boticas de la ciudad de Lima-Metropolitana, las muestras pertenecen a diferentes laboratorios, para ello se utilizó también un producto falsificado como muestra negativa, durante el estudio se da a conocer las ventajas de utilizar este método para la detección de la falsificación de medicamentos dentro de las ventajas de este método es que se obtiene los resultados de manera rápida y un bajo costo, en el análisis no se destruye la muestra por lo que es un ensayo no destructivo, y esta forma poder contribuir en la lucha contra la falsificación de medicamentos que es un problema de salud pública a nivel mundial. Los resultados fueron que las doce muestras de naproxeno sódico en tabletas presentan el principio activo de esta forma se detecta la falsificación de los medicamentos. Por lo tanto, existe la gran necesidad de implementar el método para detectar la falsificación de medicamentos de esta manera apoyar los esfuerzos que vienen realizando los diferentes organismos nacionales e internacionales como la organización mundial de la salud, el ministerio de salud a través de la dirección general de medicamentos insumos y drogas, cuyo propósito es la erradicación de la falsificación de medicamentos.

**Palabras clave:** Espectroscopia Raman, Naproxeno sódico, Falsificación de medicamentos

## ABSTRACT

The present work aimed to detect the falsification of naproxen sodium in tablets by the Raman spectroscopic method, whose type of study is experimental - analytical, during the study the detection of the falsification of twelve samples of naproxen sodium in tablets that were purchased was performed in different pharmacies in the city of Lima-Metropolitan, the samples selected from different laboratories, for this purpose a counterfeit product can also be used as a negative sample, during the study the advantages of using this method for the detection of counterfeit are disclosed of medicines within the advantages of this method is that the results are obtained quickly and at a low cost, in the analysis the sample is not destroyed so it is a non-destructive test, and this way of being able to contribute in the fight against Counterfeit drugs that is a public health problem worldwide. The results were that the twelve samples of naproxen sodium in tablets have the active substance in this way the falsification of the drugs is detected. Therefore, there is a great need to implement the method to detect counterfeit medicines in this way to support the efforts made by the different national and international organizations such as the world health organization, the ministry of health through the general management of medicines and drugs, whose purpose is the eradication of counterfeit medicines.

**Keywords:** Raman spectroscopy, Naproxen sodium, Drug counterfeiting

## **CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Situación problemática**

La falsificación de productos farmacéuticos es un problema de salud pública, que no debe ser ignorado ya que el consumo de medicamentos falsificados puede causar la muerte o la discapacidad, La Organización Mundial de la Salud (OMS) recibe notificaciones acerca de la falsificación de medicamentos por lo que es un problema mundial de salud<sup>1</sup>.

Se podría afirmar que el negocio de la falsificación de medicamentos es lucrativo debido a que existe una gran demanda a nivel mundial por su bajo precio<sup>2</sup>. En el Perú, uno de los problemas de salud pública es el acceso a los medicamentos por ello existe otro problema la falsificación de medicamentos lo cual es considerado un problema de salud para la población en general. No se conoce la dimensión exacta acerca de la distribución y las características de los medicamentos falsificados, por ello es necesario dar prioridad a la recolección y la actualización de los datos sobre este problema, de esta manera poder combatir contra la falsificación de medicamentos. En el año 2006 para combatir la falsificación de fármacos se creó el Grupo Técnico Multisectorial de prevención y combate al contrabando, comercio ilegal y falsificación de productos farmacéuticos y afines (CONTRAFALME ) y posteriormente la creación de Departamento de Investigaciones de Medicinas Fraudulentas y Afines (DIMFA), perteneciente a la Policía Nacional de Perú (PNP)<sup>3</sup>.

La institución encargada sobre el registro control y vigilancia de medicamentos en el Perú es la Dirección general de medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Entre sus funciones se encuentran detectar laboratorios, distribuidores informales que se encargan de la elaboración y comercialización de medicamentos falsificados<sup>4</sup>.

Existe una gran necesidad de actuar de una manera coordinada en la lucha contra los medicamentos falsificados y los de baja calidad ya que se reporta un gran número de medicamentos antituberculosos de baja calidad<sup>5</sup>.

La importancia de realizar la detección de la falsificación de naproxeno sódico en tabletas es debido a que este producto se encuentra entre los productos que más se falsifica en el Perú. por ello en este trabajo se plantea un método para detectar la falsificación mediante la espectroscopia Raman de una manera rápida sin la necesidad de llevar el producto al laboratorio para determinar si un producto es falsificado o no. De esta manera poder contribuir en la lucha contra la falsificación de medicamentos

## **1.2. Formulación del problema**

¿Cómo detectar la falsificación de tabletas de Naproxeno sódico por el método espectroscópico Raman?

## **1.3 Justificación teórica**

La (OMS), ha planteado propuestas para combatir la falsificación de medicamentos entre ellas menciona legislación penal más estricta, incrementar el nivel de control en la cadena de comercialización y el área de control de calidad de medicamentos<sup>1</sup>.

De acuerdo al artículo 159° del Decreto Supremo 016-2011-S.A. “Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de los productos farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos sanitarios”, El análisis de calidad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios sujetos a control se realiza en el Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC). Y laboratorios oficiales autorizados pertenecientes a la red nacional de laboratorios oficiales de control de calidad, estos laboratorios son los encargados de realizar los ensayos de análisis fisicoquímicos de identificación y posteriormente se reporta si los productos son falsificados o no. En el caso de que los productos son falsificados el (CNCC) informa los resultados a la (DIGEMID). La cual difunde la alerta correspondiente a través de su portal de internet. (Alertas-Digemid-Minsa)<sup>4</sup>.

En el caso de España a través de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Ha desarrollado muchas estrategias para

combatir la falsificación de medicamentos, la directiva 2011/62/UE contiene medidas para mejorar el control en la fabricación y la distribución de principio activos<sup>2</sup>.

#### **1.4. Justificación práctica**

El presente estudio para detectar la falsificación de naproxeno sódico en tabletas por el método espectroscópico Raman, es para poder contribuir en la lucha contra la falsificación de medicamentos, este método sirve para poder identificar las diferentes tabletas de naproxeno sódico y determina si el producto es falsificado o no, si presenta o no el principio activo indicado en la formulación del producto.

#### **1.5. Objetivos de la investigación**

##### **1.5.1. Objetivo general**

- Detectar la falsificación de tabletas de naproxeno sódico por el método espectroscópico Raman.

##### **1.5.2. Objetivos específicos**

- Identificar las principales ventajas de realizar una identificación con el método espectroscópico Raman.
- Determinar el porcentaje de naproxeno sódico falsificados que se expenden en el Mercado.

## **CAPTULO II. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Antecedentes del problema**

Un estudio realizado en el Instituto Nacional de Salud (INS), en el (CNCC). Sobre las características de los medicamentos de baja calidad en el Perú del año 2005- 2014. En ello se reporta que en el año 2005 y 2009 hubo un aumento en el porcentaje de medicamentos falsificados, y en el período del 2010 al 2014, el porcentaje de medicamentos falsificados disminuye. En dicho estudio se encontró que los principales medicamentos falsificados fueron dentro del grupo del sistema nervioso, medicamentos para el tratamiento anti infecciosos para uso sistémico y los medicamentos de sistema musculo esquelético <sup>6</sup>.

El número de medicamentos falsificados detectados en el (CNCC) del Año 2009-2012, en ello se reporta que el mayor número de medicamentos falsificados son los analgésicos y también reporta que el año 2009 se detectó el mayor número de productos falsificados <sup>7</sup>.

El año 2017 se realizó un estudio acerca del nivel de conocimiento sobre comercio ilegal y la falsificación de los medicamentos en tres instituciones educativas en el distrito de San Juan de Lurigancho, en ello se realizó capacitación a los estudiantes para de esa forma combatir la falsificación de medicamentos y erradicar el comercio ilegal <sup>8</sup>.

Después de muchos años, desde que se descubrió la dispersión Raman están apareciendo muchas técnicas analíticas como una herramienta para la industria farmacéutica dentro de esas técnicas se encuentra la identificación de principios activos que contiene el producto farmacéutico, dichas técnicas se están utilizando en el control de calidad de los medicamentos el uso de la espectroscopia Raman tiene muchos beneficios dentro de ellos se encuentra la rapidez con la que puede realizar la identificación y la muestra no se destruye <sup>9</sup>.

Cuando la falsificación se trata de medicamentos podría ser mortal, en los últimos años se viene encontrando la fabricación de principios activos de baja



calidad es decir que no cumplen los estándares establecidos, todo ello a pesar de que existen métodos establecidos por las diferentes farmacopeas, también se ha encontrado productos que no cumplen con la cantidad declarada en la etiqueta para ayudar en el análisis se viene implementando diferentes métodos dentro de los cuales se encuentra la espectroscopia Raman, el análisis de rayos X y los experimentos Difusión Ordered Spectroscopy (DOSY). que son establecidos para identificar los ingredientes de las formulaciones del medicamento <sup>10</sup>.

Ala A. y colaboradores hicieron un estudio acerca del Análisis cualitativo y cuantitativo de soluciones terapéuticas mediante espectroscopia Raman e infrarroja el estudio se realizó debido a los problemas que presentaban los pacientes, para poder determinar que las soluciones terapéuticas que se están administrando a los pacientes se encuentren en la concentraciones para evitar cualquier falla en el intenso flujo de trabajo que enfrentan los farmacéuticos administradores <sup>11</sup>.

## **2.2. Bases teóricas**

### **2.2.1. Medicamentos falsificados**

Según la (OMS) define medicamento falsificado como **“un producto etiquetado indebidamente de manera deliberada y fraudulenta en lo que respecta a su identidad y/o fuente”**. La falsificación puede efectuarse en fármacos genéricos o de marca, con ingredientes correctos o incorrectos, con o sin principios activos, con principios activos insuficientes, o mediante envases adulterados<sup>12</sup>.

### **2.2.2. Control de calidad**

El control de la calidad forma parte de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), en el cual se encuentra involucrado el muestreo, las especificaciones, y las pruebas, así como también el procedimiento de organización, documentación y autorización que aseguren la realización de las pruebas pertinentes, y que no se autorice el uso de materiales ni la expedición de productos para su venta y provisión, sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria <sup>13</sup>.

### 2.2.3. Espectroscopia de Raman

La espectroscopia Raman fue conocida así en honor al físico que lo descubrió Chandrasekhara Venkata Raman con cuyo descubrimiento ganó el premio nobel de física en 1930. La espectroscopia es un método basado en diferentes fenómenos como absorción emisión o dispersión. Esta técnica está basada en el efecto conocido como el efecto Raman que es una dispersión de la radiación. La espectroscopia es el estudio de la interacción de la radiación electromagnética con la materia. Los métodos espectroscópicos pueden basarse en fenómenos de emisión, absorción, fluorescencia o dispersión <sup>14</sup>.

### 2.2.4 Naproxeno sódico

El naproxeno sódico se encuentra dentro del petitorio nacional de medicamentos dentro del grupo 2, medicamentos para el dolor y cuidados paliativos 2.1. analgésicos no opiáceos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) <sup>15</sup>.

Su acción farmacológica es un fármaco antiinflamatorio no esterooidal (AINE), con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.

El mecanismo de acción del naproxeno sódico es mediante bloqueo de ciclooxigenasa consecuentemente se disminuye la síntesis de prostaglandinas, mediadoras de la inflamación. Sin embargo, como otros AINEs, el mecanismo exacto de acción aún no es suficientemente conocido <sup>16</sup>.

## 2.3. Glosario

<b>DIGEMID:</b>	Dirección General de Insumos y Drogas
<b>CNCC:</b>	Centro Nacional de Control de Calidad
<b>INS:</b>	Instituto Nacional de Salud
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>CONTRAFALME:</b>	Grupo Técnico Multisectorial de prevención y combate al contrabando, comercio ilegal y falsificación de productos farmacéuticos y afines)
<b>DIMFA:</b>	Departamento de Investigaciones de Medicinas Fraudulentas y Afines.

<b>MINSA:</b>	Ministerio de Salud
<b>AINES:</b>	Antiinflamatorios no esteroideos
<b>BPM:</b>	Buenas Prácticas de Manufactura
<b>AEMPS:</b>	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
<b>PNP:</b>	Policía Nacional del Perú

## **CAPÍTULO III. METODOLOGÍA**

### **3.1. Tipo de estudio**

Experimental –analítico

### **3.2. Diseño del estudio**

Estudio experimental de identificación de falsificación por análisis de tabletas de naproxeno sódico.

### **3.3. Unidad de análisis**

Identificación de muestra de tabletas de naproxeno sódico

### **3.4. Población de estudio**

Tabletas de naproxeno sódico de diferentes marcas y de diferentes laboratorios listado de muestra se menciona en la (tabla 4)

### **3.5. Tamaño de muestra**

El tipo de muestreo utilizado en el presente estudio de investigación es el muestreo no probabilístico por conveniencia los diferentes productos de naproxeno sódico tabletas que se expenden en la ciudad de Lima.

### **3.6. Selección de muestra**

La selección de la muestra está dada por:

#### **3.6.1. Criterios de inclusión**

Tabletas de naproxeno sódico de diferentes laboratorios que se indican en la (tabla 4)

#### **3.6.2. Criterios de exclusión**

Tabletas con principios activos menor del 80 % de su peso total de la tableta. La metodología no aplica para productos con concentraciones bajas.

### 3.7. Técnicas de recolección de datos

Se recolecta los espectros de las tabletas de naproxeno sódico.

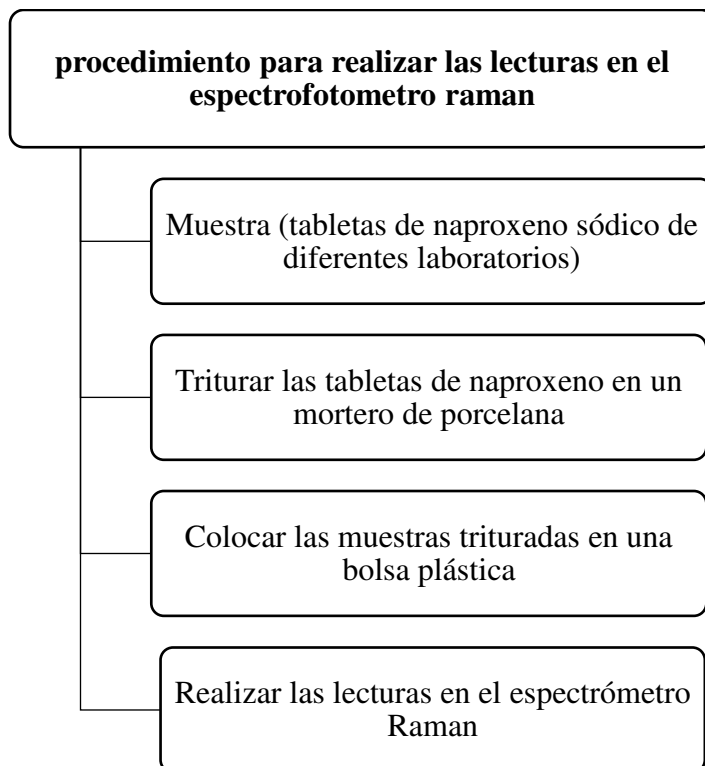
### 3.8. Análisis e interpretación de información

En este estudio, los datos de resultados de la estandarización, optimización de las condiciones espectroscópicas y la evaluación de los parámetros espectroscópicos Raman, se obtendrán los espectros de las diferentes tabletas de naproxeno sódico.

El trabajo se realizó en las instalaciones del laboratorio Teva Perú S.A.

Los resultados se presentarán en gráficos y tablas, según corresponda.

### 3.9. Procedimiento experimental



**Figura 1.** Procedimiento para realizar las lecturas en espectrofotometría Raman

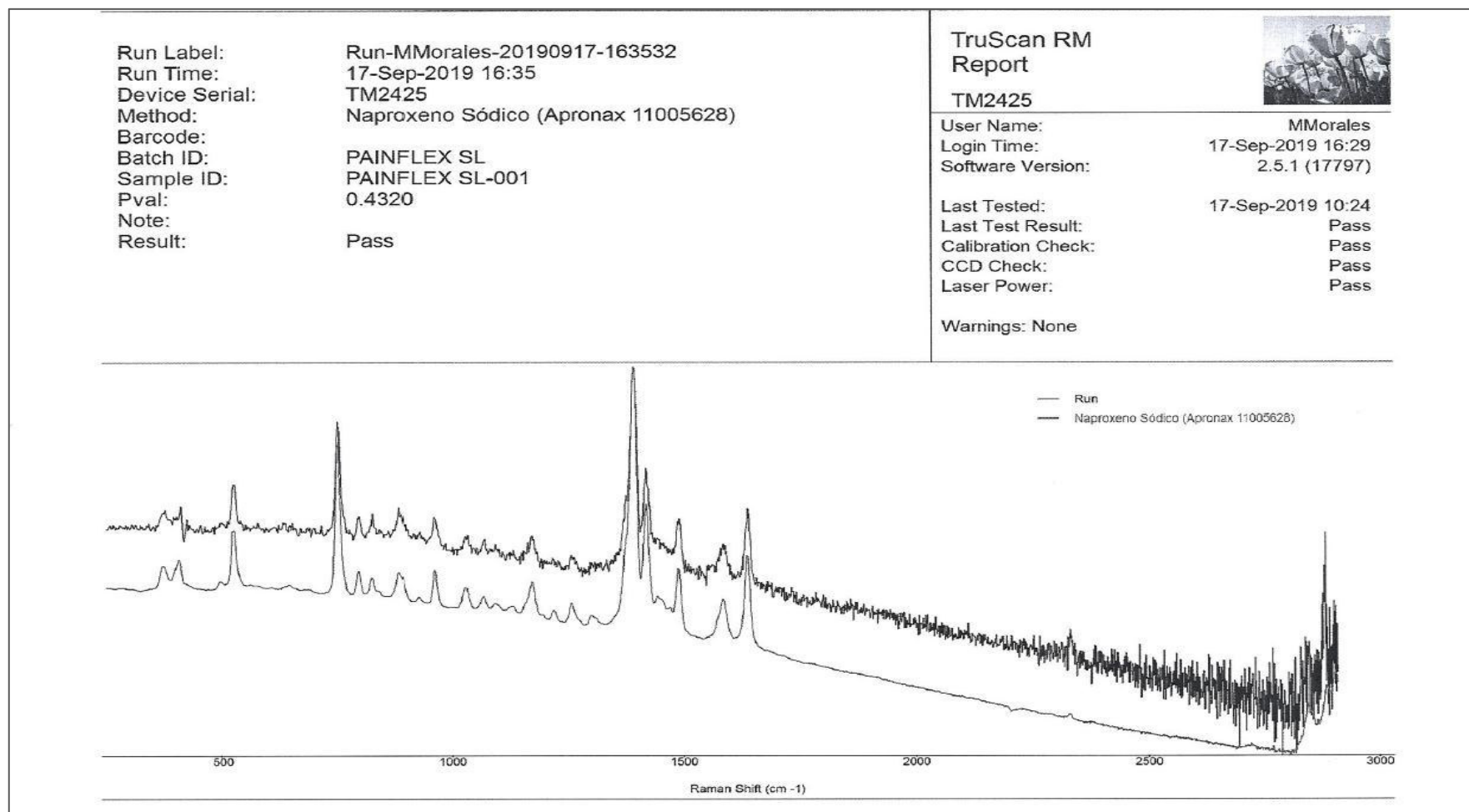
## CAPÍTULO IV. RESULTADOS



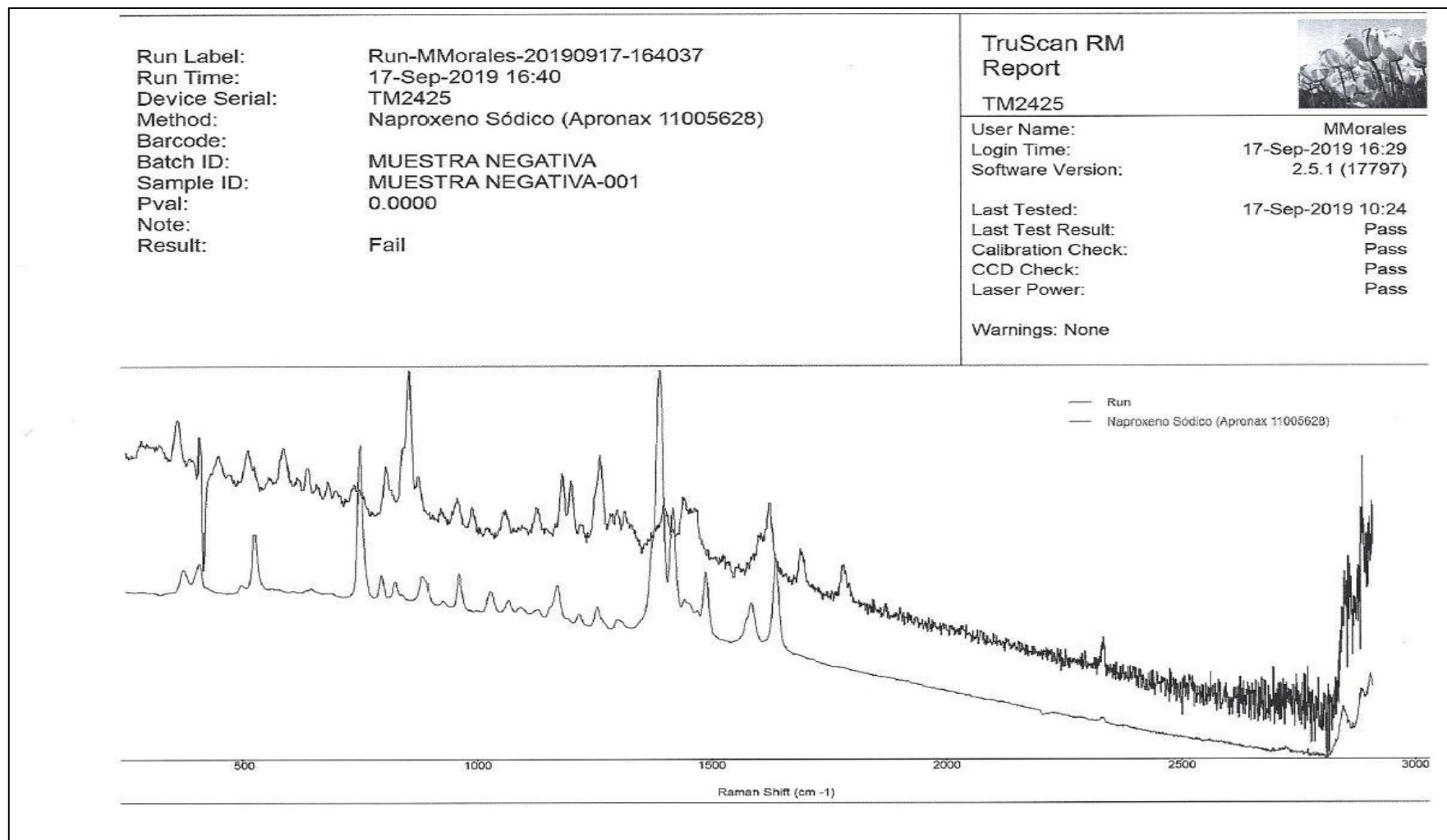
**Figura 2.** Muestras analizadas por espectroscopia Raman



**Figura 3.** Muestras trituradas y colocadas en una bolsa para ser analizadas por espectroscopia Raman

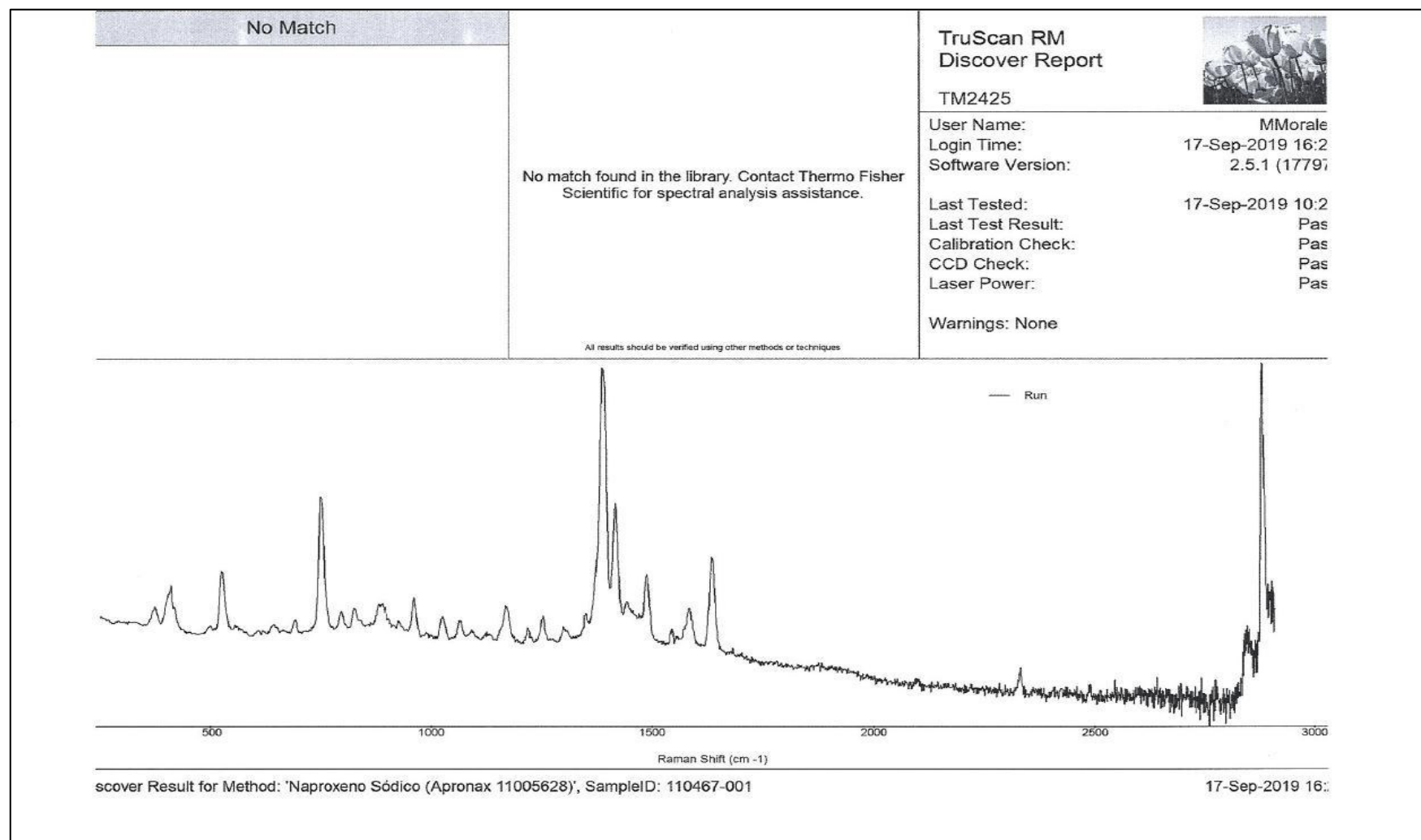


**Figura 4.** Espectro Raman de naproxeno sódico (Apronax 550 mg tabletas Lote: 11005628) comparado con painflex tabletas sin lote.

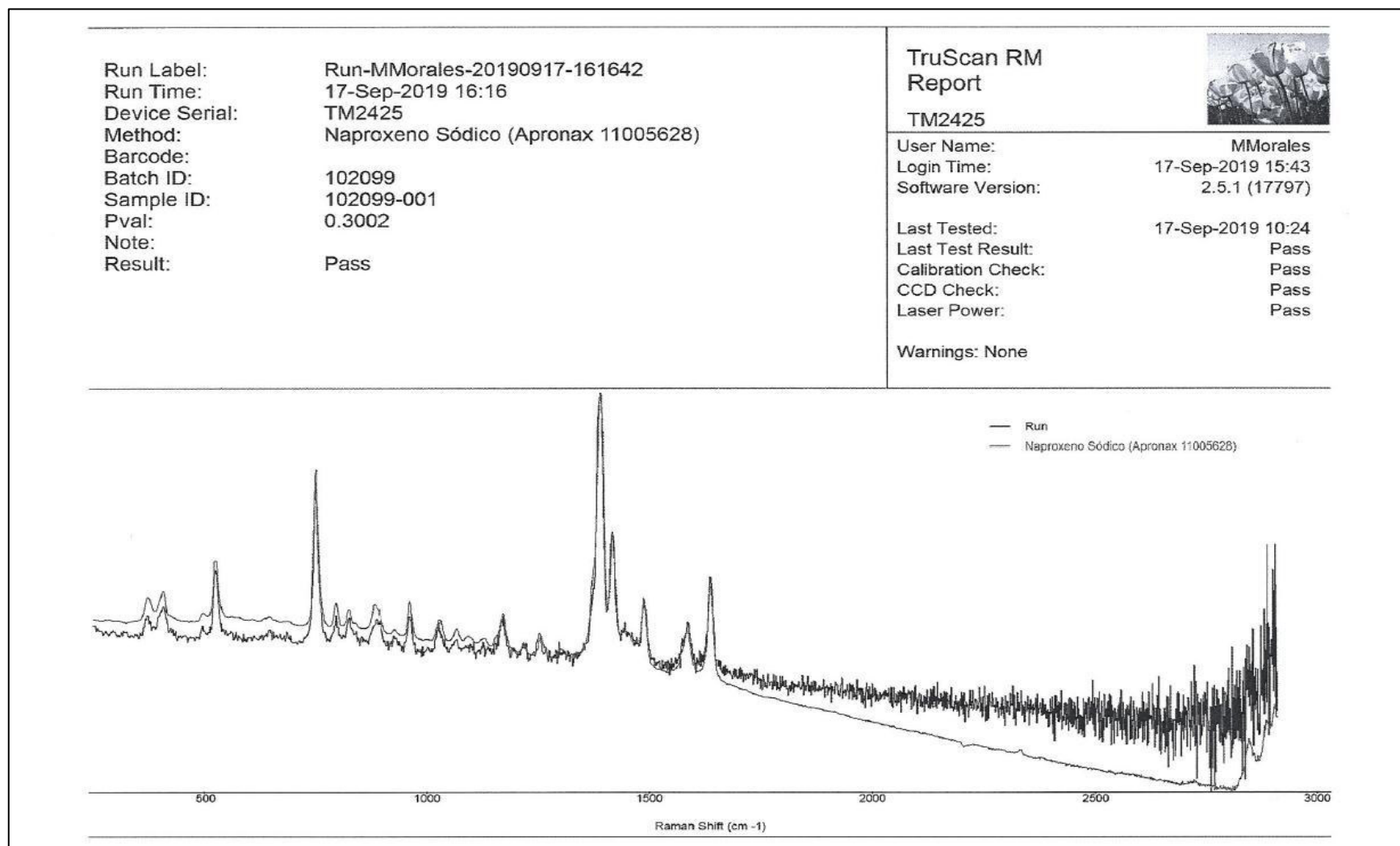


**Figura 5.** Espectro Raman de naproxeno sódico (Apronax 550 mg tabletas Lote: 11005628) comparado con muestra negativa.

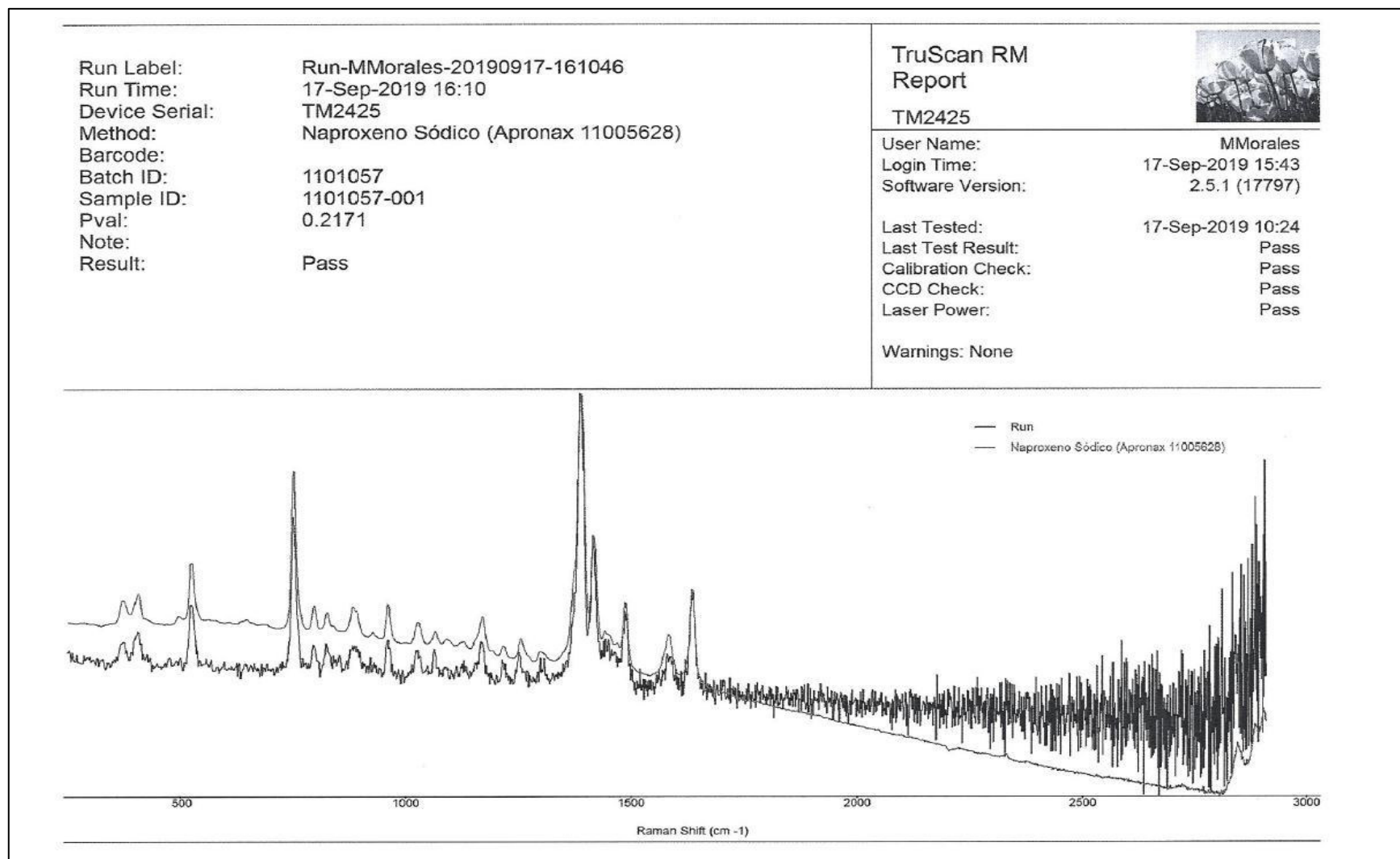




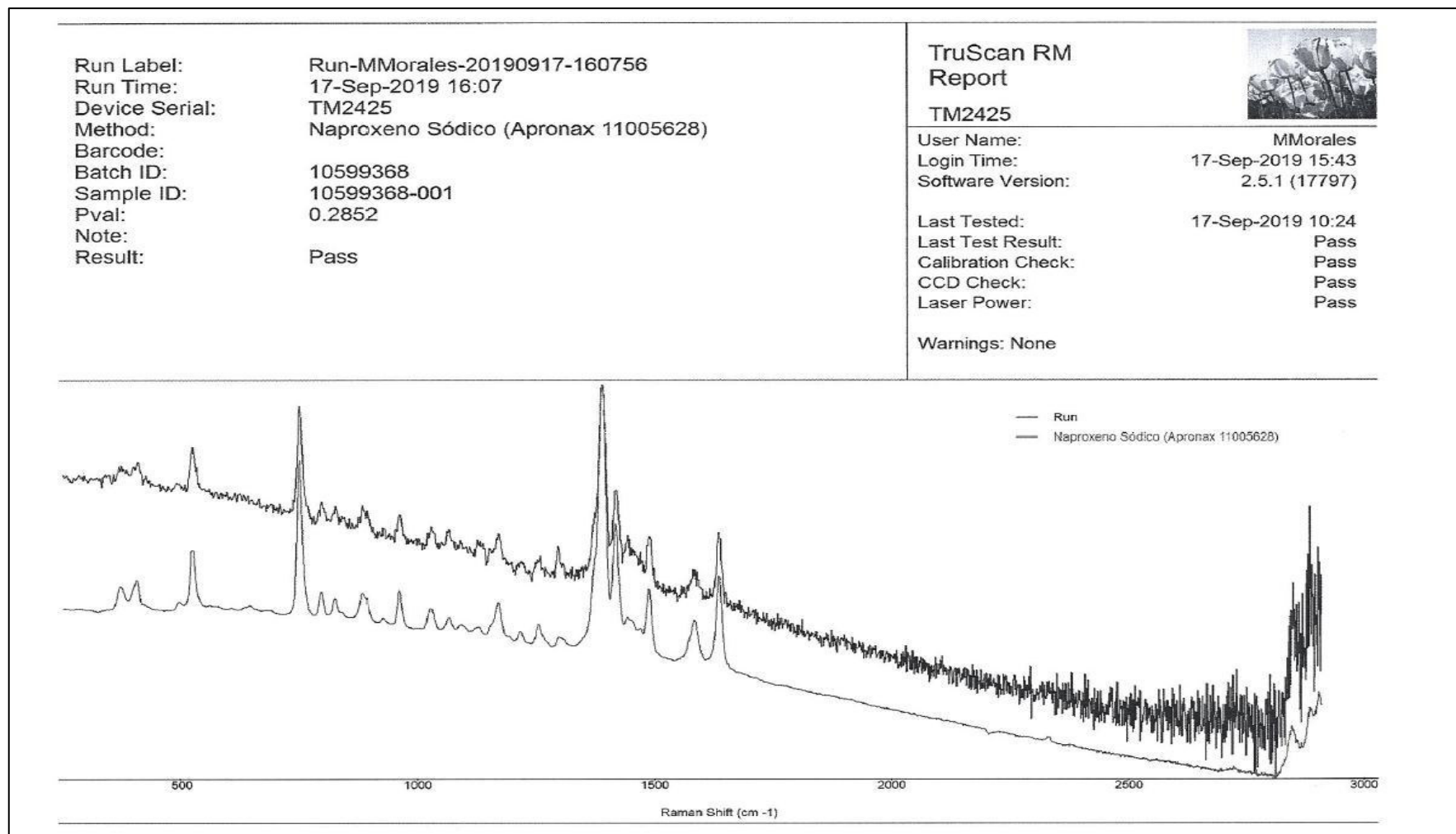
**Figura 6.** Espectro Raman del naproxeno sódico estándar primario USP Lote: R04290



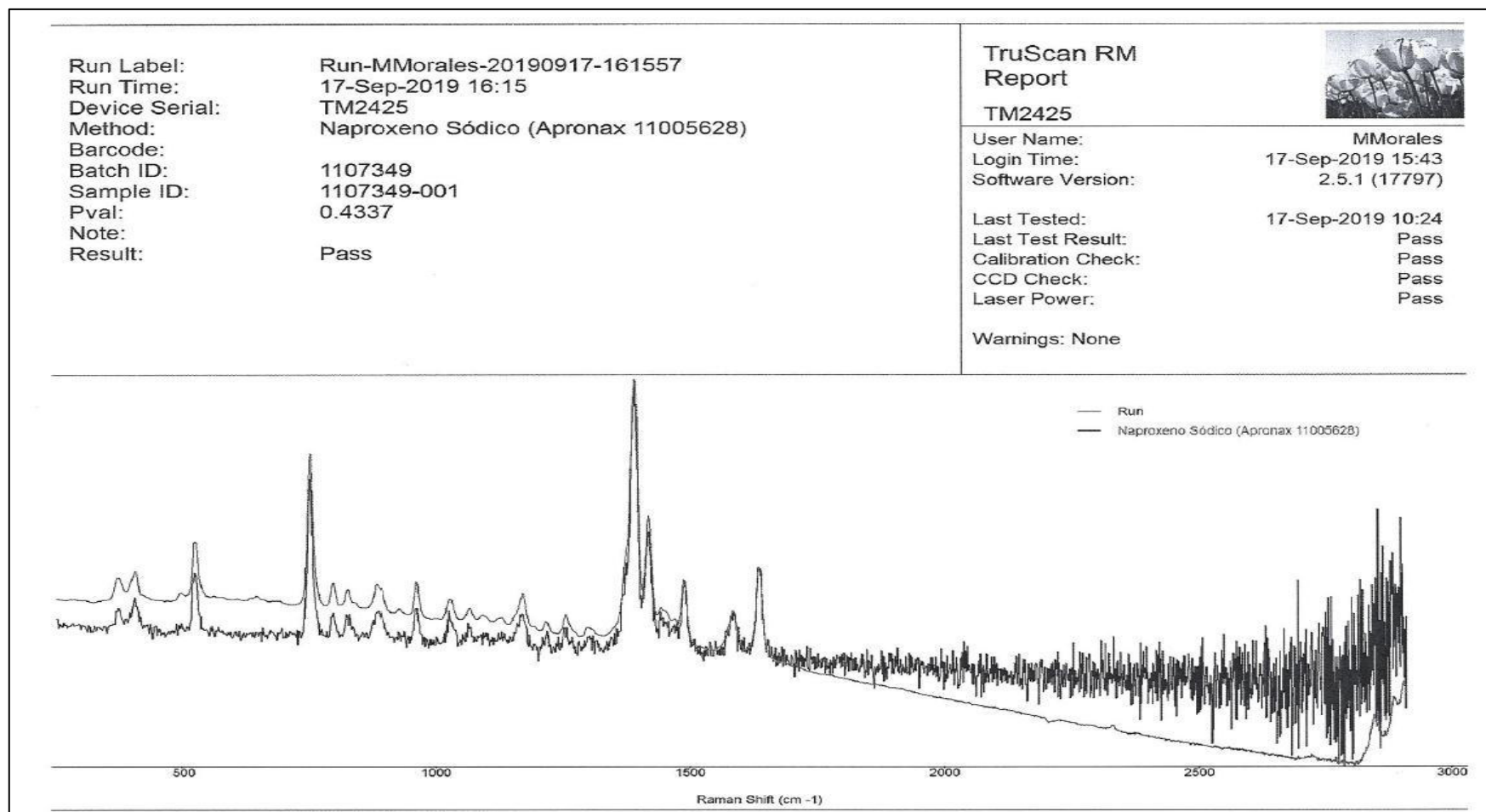
**Figura 7.** Espectro Raman de naproxeno sódico (Apronax 550 mg tabletas Lote: 11005628) APROFORTE 550mg tabletas recubiertas Laboratorio Farmacéutica BIOTEC



**Figura 8.** Espectro Raman de naproxeno sódico (Apronax 550 mg tabletas Lote: 11005628) NAPROPLUS 550 mg tabletas recubiertas Lote: 1101057 Laboratorio FARMACOM



**Figura 9.** Espectro Raman de naproxeno sódico (Apronax 550 mg tabletas Lote: 11005628) NAPROXENO SODICO 550mg TABLETA RECUBIERTA Lote: 10599368 Laboratorio FARMINDUSTRIA S.A



**Figura 10.** Espectro Raman de naproxeno sódico (Apronax 550 mg tabletas Lote: 11005628) NAPROXENO SODICO 550mg TABLETA RECUBIERTA Lote: 107349 Laboratorio Medrock Corporation S.A

**Tabla 1.** Las principales ventajas de realizar una identificación con el método espectroscópico Raman.

<b>Ventajas</b>	
✓	Resultados de manera rápida.
✓	En la industria farmacéutica se puede realizar la identificación de las materias primas de manera rápida
✓	El Análisis de las muestras no destructivos de tabletas, cápsulas de gel, y formulación líquida, etc.

**Tabla 2.** Resultado del espectro de Raman de naproxeno sódico tabletas

Numero de muestras	Resultado
✓ 12 Muestras	Positivo
✓ 01 Muestra control negativo	Negativo

**Tabla 3.** Porcentaje de naproxeno sódico en tabletas falsificadas

Numero de muestras	Porcentaje falsificado de naproxeno sódico en tabletas
✓ 12 Muestras	0 %

**Tabla 4.** Productos analizados mediante espectroscopia Raman.

<b>Nombre del producto</b>		<b>Lote</b>	<b>Laboratorio</b>
✓	APRONAX 550 mg tabletas recubiertas	11005628	Laboratorios BAYER
✓	NAPROPLUS 550 mg tabletas recubiertas	1101057	Laboratorio FARMACOM
✓	APROFORTE 550mg tabletas recubiertas	102099	Laboratorio Farmacéutica BIOTECH
✓	NAPROXENO 550mg SODICO TABLETA RECUBIERTA	10599368	Laboratorio FARMINDUSTRIA S.A
✓	NAXODOL 550mg Tableta Recubierta	110467	Laboratorio Medrock Corporation S.A
✓	Naproteld 550mg Tableta recubierta	T-3960	Laboratorio INDO GULF COMPANY
✓	Iraxen 550 mg Comprimidos Recubiertos	S/L	Laboratorio QUIMICA SUIZA S.A
✓	Naproxeno 550 mg Comprimido recubierto	1090248	Laboratorio Cifarma S.A.C
✓	NAPROXENO 550mg SODICO TABLETA RECUBIERTA	107349	Laboratorio Medrock Corporation S.A
✓	PAINFLEX 550mg Tabletas Recubiertas	S/L	Laboratorio NATURGEN S.A.C.
✓	PONSTAN 220 mg Tabletas Recubiertas	1805	Laboratorio Pfizer
✓	Muestra Negativa (Producto analizado en el Centro Nacional de Control de Calidad)	S/L	-

## CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

El resultado obtenido durante el ensayo para la detección de la falsificación de naproxeno sódico en tabletas se demuestra en la figura 4, donde se observa que los espectros que coinciden debido a que el mayor rango que se presenta de 1000 Raman Shift (cm-1) a 1500 Raman Shift (cm-1). Al encontrar coincidencia en los espectros el equipo reporta si presenta o no el principio activo, de esta manera se puede detectar la falsificación del producto de manera rápida y a bajo costo, sin la necesidad de tener que llevar al producto a un laboratorio de control de calidad por ello el método de identificación por espectroscopia Raman es una buena alternativa para detectar la falsificación de medicamentos.

Para poder identificar que un producto es falsificado, se utilizó una muestra control como muestra negativa dicha muestra es un producto falsificado que no presenta el principio activo, al realizar el ensayo y hacer una comparación con el naproxeno sódico el equipo lo detecta como falso debido a que realiza una comparación entre espectros y al no coincidir los espectros el equipo lo detecta como falso de manera rápida. Esta comparación de espectros se demuestra en la figura 5, en el capítulo de resultados.

En la figura 6 se muestra el espectro de un estándar primario de naproxeno sódico, cuyo Certificado de análisis se muestra en el anexo 1, todas las tabletas contienen naproxeno sódico dentro de su composición, todas ellas acompañadas de excipientes.

En el año 2015 Kathryn Dana y colaboradores realizaron un estudio para determinar drogas de abuso mediante espectroscopia Raman en este caso cocaína en saliva de manera rápida, este método se desarrolló para poder determinar la cocaína presente en la saliva de la persona intoxicada. Este método puede reconocer la cocaína en la saliva en concentraciones bajas de hasta 25ng/mL, debido al incremento en el uso de drogas ilícitas y el aumento de las emergencias por el abuso de drogas se optó por un método como este, en la que se identifica de manera rápida y a concentraciones bajas <sup>17</sup>.

Uno de los mayores problemas de Salud Pública en África es la baja calidad de los medicamentos, en este caso los medicamentos antimalaricos. Por ello para poder contribuir se realizó una validación y comparación de dos métodos que son el método Raman y NIR



(Espectroscopia de infrarrojo cercano) en este método se realiza la Identificación y la valoración de un medicamento antimalarico quinona. Una de sus mayores ventajas del método es una técnica no destructiva, rápida y de bajo costo, por ello para los países en desarrollo, este es el mejor método debido a que el análisis es de bajo costo, no se requiere de consumibles y de esta forma se verifica la calidad del medicamento <sup>18</sup>.

Un estudio para la determinación rápida y cuantitativa de sildenafil en cocteles utilizando la espectroscopia Raman cuyo objetivo fue determinar y cuantificar de manera rápida el sildenafil que se encuentra combinado en cocteles de hierbas y/o bebidas alcohólicas en el estudio se identifica los adulterantes más utilizados que se encuentran en las preparaciones a base de hierbas que se utilizan como potenciadores sexuales, pero el uso excesivo del sildenafil es un problema de salud por lo tanto es importante detectar la presencia de sildenafil en bebidas alcohólicas y cocteles de hierbas por lo tanto el uso del equipo Raman para la identificación de manera rápida es muy importante <sup>19</sup>.

El año 2019 en Japón se realizó un estudio sobre tabletas de vardenafil falsificados disponibles en línea por ello para este estudio se utilizó tabletas de vardenafil que fueron comprados en internet para ello las pruebas que se realizó fueron observaciones visuales y pruebas no destructivas espectroscopia infrarrojo cercano y espectroscopia Raman y pruebas de control de calidad contenido de principio activo y disolución de tabletas de los cuales el resultado obtenido fueron un 40 % de productos auténticos y 60% fueron productos falsificados por ello se concluye que muchos de los medicamentos que se venden por internet en Japón son falsificados<sup>20</sup>.

En el año 2013 Jeremy S. Triplett y colaboradores hicieron un estudio sobre la espectroscopia Raman como una prueba de detección no destructiva rápida para metanfetamina en laboratorio clandestino la espectroscopia Raman se utilizó en laboratorio forense, en este se utilizó la espectroscopia Raman como una prueba de detección de metanfetamina en liquido de laboratorio clandestino para lo cual se utilizaron soluciones de metanfetamina en etanol, en éter dietílico con concentraciones de 0,5 a 10 % <sup>21</sup>.

La cuantificación rápida de atorvastatina en la industria farmacéutica utilizando la espectroscopia Raman el trabajo se realizó con la finalidad de demostrar que el análisis se

puede realizar la cuantificación del contenido en la muestra, en el trabajo se demuestra una alta especificidad química y la capacidad de identificar polimorfos por lo cual la espectroscopia Raman se puede adoptar como una herramienta para la cuantificación de una forma rápida y un análisis no invasivo y utilizando una cantidad mínima de muestra para el análisis<sup>22</sup>.

En la universidad Duquesne en Estados Unidos se realizó el Desarrollo y validación de métodos para el análisis de tabletas farmacéuticas utilizando la espectroscopia Raman de transmisión la espectroscopia Raman fue utilizado para determinar el contenido de tabletas de niacinamida. El resultado del trabajo demostró ser un método apto para el análisis de tabletas de niacinamida, los tiempos del análisis fueron muy cortos en la cual se necesita 2,5 segundos para el análisis de cada tableta <sup>23</sup>.

En la tabla 1 se presentan las ventajas del uso de la espectroscopia Raman. El año 2017 en Italia se realizó un estudio acerca de las ventajas y desventajas de la espectroscopia Raman para productos farmacéuticos, con respecto al HPLC (Cromatografía líquida de alta performance), el estudio fue realizado para poder verificar si la espectroscopia Raman podría sustituir al HPLC, la espectroscopia Raman produce importantes beneficios como la optimización de tiempos y el monitoreo sin operador, Pero en este momento la espectroscopia Raman no puede sustituir el análisis de HPLC para formulaciones de dosis bajas los datos de la espectroscopia Raman no son de confianza<sup>24</sup>.

En la tabla 3 se muestra que el todo el número de tabletas analizadas el 100 % de ellos presenta principio activo (naproxeno sódico), por ello se utilizó una muestra negativa para poder demostrar el espectro cuando un producto no presenta el principio activo que indica en su rotulo.

Un estudio realizado del monitoreo *in situ* de la mezcla de polvo por espectrometría Raman no invasiva con iluminación de área amplia, se comparó dos métodos no invasivos entre la espectroscopia Raman y la espectrometría infrarrojo cercano se demostró que la espectrometría Raman era menos sensible que la espectrometría infrarrojo cercano<sup>25</sup>.

Recientes avances en la aplicación de la espectroscopia Raman de transmisión en el análisis farmacéutico posee la capacidad de proporcionar información química altamente específica,

lo más importante de la tecnología Raman es una técnica experimentalmente sencilla y rápida dentro de los cuales se encuentra la identificación y cuantificación de principio activo, de excipientes y de los polimorfos que se encuentran dentro de las tabletas, capsulas y/o polvos<sup>26</sup>.

## CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

- ✓ Por el método de espectroscopia Raman se realizó el análisis de identificación de naproxeno sódico en tabletas mediante la cual se obtiene información de espectros Raman con ello por medio de comparación de espectros se detectó la falsificación de tabletas de naproxeno sódico.
- ✓ Se realizó el análisis de identificación de tabletas de naproxeno sódico por el método de espectroscopia Raman, se obtuvieron resultados de manera rápida y a bajo costo, sin la necesidad de tener que trasladar las muestras a un laboratorio de control de calidad.
- ✓ Al realizar el análisis de identificación de tabletas de naproxeno sódico por el método de espectroscopia Raman se determinó el porcentaje de naproxeno sódico falsificados, es de 0 % del total de las muestras analizados de tabletas naproxeno sódico de diferentes laboratorios que se expenden en la ciudad de Lima.

## CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pisani E. OMS Sistema Mundial de Vigilancia y Monitoreo de Productos Médicos de Calidad Subestándar y Falsificados [Internet]. Ginebra; disponible en: <http://apps.who.int/iris>
2. Española A. Productos DEMY. Estrategia Frente a Medicamentos Falsificados 2016–2019. 2016;28.
3. Castañeda Saavedra LM. Características de los productos farmacéuticos falsificados y comercializados ilegalmente en la región la libertad, marzo 2014 – 2015. Trujillo; 2014.
4. Ministerio de Salud Dirección General de insumos y Drogas AD. Falsificación de productos farmacéuticos Alerta Digemid. 2019; [citado 15 setiembre 2019 ]. disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/main.asp?Seccion=373&371&pag=1.pdf>
5. Seear M. The need for coordinated action against falsified and substandard medicines. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2013 Mar 1;17(3):286.
6. Moreno-Exebio L, Sayritupac F, Rodríguez-Calzado J, Rodríguez-Tanta Y. Artículo Original Características de los medicamentos de baja calidad en el Perú del. 2018;21(1):27–34.
7. Ruesta Trujillo JD. Medicamentos Falsificados detectados en el Centro Nacional de Control de Calidad-Perú 2009-2012. Tesis para Optar el Grado Químico Farmacéutico de la Universidad Nacional de Trujillo. [Internet]. 2013; disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1369>
8. Jimenez Salazar AS, Cisneros Jimenez RE. Facultad de Farmacia y Bioquímica Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica [Internet]. Lima-Perú; 2017. [citado 17 setiembre 2019 ]. disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/1835>
9. Paudel A, Raijada D, Rantanen J. Raman spectroscopy in pharmaceutical product design. Vol. 89, Advanced Drug Delivery Reviews. Elsevier; 2015: 3–20.

- disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.addr.2015.04.003>.
10. Holzgrabe U, Malet-Martino M. Analytical challenges in drug counterfeiting and falsification-The NMR approach. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2011;55(4):679–87. disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2010.12.017>
  11. Makki AA, Bonnier F, Respaud R, Chtara F, Tfayli A, Tauber C, *et al.* Qualitative and quantitative analysis of therapeutic solutions using Raman and infrared spectroscopy. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc* [Internet]. 2019;218:97–108. disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.03.056>
  12. Carrasco OV. La falsificación de medicamentos: un riesgo de enorme gravedad para la salud pública. 2006:67–75.
  13. DIGEMID. Manual de Buenas Practicas de Manufactura. 2018;164. [citado 10 setiembre 2019]. disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/DS-021-2018.pdf>
  14. Ramos JC, Villanueva Luna AE, Ortiz Lima CM. Espectroscopia Raman y sus aplicaciones. *Opt Pura y Apl*, 2013;46(1):83–95.
  15. Ministerio de Salud del Perú. Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud. Resolución Ministerial N° 399-2015/MINSA [Internet]. 2015. p. 69. disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2015/RM\\_399-2015.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2015/RM_399-2015.pdf)
  16. Bayer Health Care. Apronax Tabs\_o8m0jbi0. Vadem Farm [Internet]. 2015; [citado 11 de setiembre 2019]. disponible en: [https://quickmed.edifarm.com.ec/pdfs/productos/Apronax Tabs\\_o8m0jbi0.pdf](https://quickmed.edifarm.com.ec/pdfs/productos/Apronax Tabs_o8m0jbi0.pdf)
  17. Dana K, Shende C, Huang H, Franquharson S. Rapid Analysis of Cocaine in Saliva by Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. *J Anal Bioanal Tech*. 2015;6(6):1–5.
  18. Mbinze JK, Sacré PY, Yemoa A, Mavar Tayey Mbay J, Habyalimana V, Kalenda N, *et al.* Development, validation and comparison of NIR and Raman methods for the identification and assay of poor-quality oral quinine drops. *J Pharm Biomed Anal*. 2015 Jul 1;111:21–7.
  19. Lin L, Qu F, Nie P, Zhang H, Chu B, He Y. Rapid and quantitative determination of

- sildenafil in cocktail based on surface enhanced raman spectroscopy. *Molecules*. 2019;24(9): 12.
20. Zhu S, Yoshida N, Kimura K, Matsushita R, Tsuboi H. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Falsified vardenafil tablets available online. *J Pharm Biomed Anal*, 2020;177.
  21. Triplett JS, Hatfield JA, Kaeff TL, Ramsey CR, Robinson SD, Standifer AF. Raman Spectroscopy as a Simple, Rapid, Nondestructive Screening Test for Methamphetamine in Clandestine Laboratory Liquids. *J Forensic Sci* [Internet]. 2013 Nov;58(6):1607–14. disponible en: [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com)
  22. Lim Y Il, Han J, Woo YA, Kim J, Kang MJ. Rapid quantitation of atorvastatin in process pharmaceutical powder sample using Raman spectroscopy and evaluation of parameters related to accuracy of analysis. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc*. 2018, Jul 5;200:26–32.
  23. Li Y, Igne B, Drennen JK, Anderson CA. Method development and validation for pharmaceutical tablets analysis using transmission Raman spectroscopy. *Int J Pharm*. 2016, Feb 10;498(1–2):318–25.
  24. Riolo D, Piazza A, Cottini C, Serafini M, Lutero E, Cuoghi E, *et al*. Raman spectroscopy as a PAT for pharmaceutical blending: Advantages and disadvantages. *J Pharm Biomed Anal*. 2018 Feb 5;149:329–34.
  25. Allan P, Bellamy LJ, Nordon A, Littlejohn D, Andrews J, Dallin P. *In situ* monitoring of powder blending by non-invasive Raman spectrometry with wide area illumination. *J Pharm Biomed Anal*. 2013 Mar 5;76:28–35.
  26. Buckley K, Matousek P. Recent advances in the application of transmission Raman spectroscopy to pharmaceutical analysis. Vol. 55, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2011. p. 645–52.

## CAPÍTULOS VIII. ANEXOS



## Certificate

### NAPROXEN SODIUM

*((-)-Sodium (S)-6-methoxy- $\alpha$ -methyl-2-naphthaleneacetate)*

USP Catalog No.: 1457403

USP Lot No.: R04290

	CAS No.: 26159-34-2
	Molecular Formula: $C_{14}H_{13}NaO_3$
	Molecular Weight: 252.24

Copyright 2016 The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved.

USP Certificate

Page 1 of 2

Certificate Date: 02May2016

USP Template No. CERT1\_4-04

Effective 21Jan2016

**Anexo 1.** Certificado de análisis de estándar primario de Naproxeno sódico



For use with specified USP compendial tests.  
Not for use as a drug. See SDS prior to use at  
[www.usp.org/sds](http://www.usp.org/sds).



Lot: R04290

## USP REFERENCE STANDARD

**NAPROXEN SODIUM** 200 mg

Danger! Harmful if swallowed. Suspected of damaging fertility or the unborn child. Causes damage to organs (cardiovascular system, gastrointestinal tract) through prolonged or repeated exposure.

Do not dry. For quantitative applications, use a value of 0.999 mg of naproxen sodium per mg of material on the as is basis. Keep container tightly closed. This material is hygroscopic. Handle in a dry place.

USP, 12601 Twinbrook Pkwy, Rockville, MD, +1-301-851-0666  
Cat. No. 1457403      Material mfd. in Mexico

Obtain special instructions before use. Do not handle until all safety precautions have been read and understood. Wash thoroughly after handling. Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. If swallowed: Call a poison center/doctor if you feel unwell. If exposed or concerned: Get medical advice/attention. Rinse mouth. Store locked up. Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Jeri L. Toth

### Quality Assurance

## Calculation Value

If a value is not provided on the label or accompanying documentation and the Reference Standard has a quantitative USP compendial application, a value of 100.0% is used. The purity value is not applicable for qualitative uses. Please refer to the specific Reference Standard label for further information.

### Expiration

Current lots are identified in the current USP Catalog. In some cases, the previous lot may still be considered valid for use. If so, it is identified in the column marked "Previous Lot/Valid Use Date."

It is the responsibility of each user to determine that this lot is current or valid when used. For the most up-to-date information, please refer to the USP Store at [www.usp.org](http://www.usp.org).

### Instructions for Use

Follow the instructions on the label of the USP Reference Standard and in the appropriate USP documentary standard(s).

### Non-Monograph Use

The suitability of this Reference Standard for use in non-compendial applications is solely the responsibility of the user.

## LEGAL NOTICE

USP WARRANTS GOOD TITLE TO USP REFERENCE STANDARDS ON DISPATCH FROM USP. THE FOREGOING WARRANTY IS IN LIEU OF ANY OTHER WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION ANY WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, OR ANY WARRANTY THAT THE PRODUCTS, INCLUDING THIS CERTIFICATE, ARE OF MERCHANTABLE QUALITY. USP'S LIABILITY ARISING OUT OF OR RELATING TO THE SUPPLY OF USP REFERENCE STANDARDS AND THIS CERTIFICATE SHALL IN NO EVENT INCLUDE LOSS OF PROFITS, COST OF PROCURING SUBSTITUTE GOODS OR SERVICES, OR ANY INCIDENTAL, INDIRECT, OR CONSEQUENTIAL DAMAGES OF ANY KIND, EVEN IF USP IS AWARE OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. WITHOUT LIMITING THE GENERALITY OF THE FOREGOING, USP DOES NOT WARRANT THAT THE USE OR RESALE OF USP REFERENCE STANDARDS, INCLUDING THEIR USE TO PERFORM TESTS AND ASSAYS PUBLISHED BY USP, WILL NOT INFRINGE UNITED STATES OR ANY OTHER PATENTS.

USP Reference Standards are not intended for use as drugs, dietary supplements, or as medical devices.

This certificate may not be reproduced without the express written permission of USP.